

## Szczepienia przeciw grypie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Piotr Podolec, Grzegorz Kopeć

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Kardiologia Pol 2007; 65: 612-615

### Zachorowania na grypę a choroby serowo-naczyniowe – pierwsze spostrzeżenia

Największa w historii pandemia grypy wywołana wirusem grypy hiszpańskiej rozpoczęła się w marcu 1918 r. w Stanach Zjednoczonych i rozprzestrzeniła na cały świat, zbierając żniwo w postaci 40 mln zgonów [1]. W samych Stanach Zjednoczonych zachorowało 25 mln osób, z czego ok. 500 tys. zmarło [2]. Najczęściej byli to młodzi, biali mężczyźni. Uważa się, że za ciężkość przebiegu choroby odpowiadało nie tyle bezpośrednie uszkodzenie tkanek przez wirusa, co siła autoimmunologicznej odpowiedzi zapalnej [2]. Niedługo potem rozpoczęła się kolejna epidemia, określona przez Światową Organizację Zdrowia w 1969 r. jako największa epidemia w dziejach ludzkości – epidemia choroby wieńcowej [2]. W Stanach Zjednoczonych częstość zgonów z jej powodu zaczęła gwałtownie wzrastać w połowie lat 30. XX wieku, osiągając szczyt w latach 60. Podobnie jak w czasie pandemii „hiszpanki”, na chorobę wieńcową umierali najczęściej biali mężczyźni z tych samych kohort urodzeniowych co osoby zmarłe w okresie pandemii grypy [2].

Obserwacje dotyczące czasowego związku między zachorowaniami na grypę a zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych były przedstawiane wielokrotnie. Retrospektywna analiza 541 przypadków pacjentów z chorobą wieńcową przyjętych na oddział chorób zakaźnych z rozpoznaniem grypy lub paragrypy potwierdzonym serologicznie wykazała, że u 60% z nich dochodziło do nasilenia objawów choroby wieńcowej we wczesnym etapie zdrowienia, pomiędzy 5. a 13. dniem od początku infekcji [3].

W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym 28% ostrych zawałów serca (ang. *myocardial infarction*, MI) było poprzedzonych infekcją dróg odde-

chowych. W tym samym okresie infekcję odnotowano u jedynie 15% osób z grupy kontrolnej, bez MI [4].

Z kolei w analizie dużej serii przypadków (mieszkańcy Wielkiej Brytanii, pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej w latach 1987–2001) liczącej 20 921 osób po MI i 22 400 chorych po udarze mózgu (ang. *cerebrovascular accident*, CVA) z infekcją dróg oddechowych lub moczowych w wywiadzie zaobserwowano zwiększenie częstości MI i CVA w okresie pierwszych 91 dni od infekcji, przy czym ryzyko było największe w ciągu pierwszych 3 dni i zmniejszało się wraz z upływem czasu [5].

Badacze z Petersburga opublikowali niedawno wyniki badania, w którym częstość potwierdzonych autopsyjnie MI wzrastała okresowo w rytmie zgodnym z sezonowymi epidemiemi grypy [6].

W naturalny sposób pojawiło się więc pytanie o możliwość zmniejszenia ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych przez zapobieganie zachorowaniom na grypę. Badania, w których próbowano udzielić odpowiedzi na to pytanie, przedstawiono w dalszej części artykułu.

### Epidemiologia grypy i biologia wirusa

Według Światowej Organizacji Zdrowia na świecie rocznie na grypę zapada 5–10% dorosłych i 20–30% dzieci [7].

W Stanach Zjednoczonych grypa odpowiada za ok. 226 tys. hospitalizacji i 36 tys. zgonów rocznie. Wynikają one z powikłań infekcji, takich jak zapalenie płuc lub zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych, zwłaszcza układu oddechowego i krążenia. Choć chorują najczęściej dzieci w wieku 5–9 lat, poważne powikłania i zgony odnotowywane są głównie u osób  $\geq 65$ . oraz  $< 2$ . roku życia, a także – bez względu na wiek – u osób obciążonych chorobami układu krążenia i układu oddechowego, cho-

---

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Podolec, Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* UJ w KSS im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel.: +48 12 614 33 99, faks: +48 12 614 34 23, e-mail: ppodolec@interia.pl

rych na cukrzycę, z niewydolnością nerek i z obniżoną odpornością. Przykładowo, roczna umieralność z powodu grypy w Stanach Zjednoczonych w grupie wiekowej  $\geq 65$  lat wynosi ok. 98 na 100 tys. osób [8]. Według danych Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce zapadalność na grypę w 2005 r. wynosiła ok. 2000 na 100 tys. osób, a umieralność ok. 0,15 na 100 tys. Szczyt zapadalności przypada corocznie pomiędzy styczniem a kwietniem [9].

Epidemie grypy u ludzi wywoływane są dwoma typami wirusa: A i B. W obrębie typu A wyróżnia się podtypy na podstawie charakterystyki dwóch antygenów powierzchniowych: hemaglutyniny i neuraminidazy. Mutacje punktowe powstające podczas replikacji wirusa są przyczyną powstawania nowych wariantów odpowiadających za sezonowe nawroty epidemii. Wytworzenie przeciwciał przeciwko jednemu wariantowi nie chroni zupełnie przeciwko nowo powstającym, dlatego co roku zmieniany jest skład szczepionek. Za optymalny czas szczepienia uważany jest okres poprzedzający epidemię grypy, zwykle między październikiem a listopadem [10].

### **Rola szczepień przeciw grypie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych**

Liczba badań na temat roli szczepień przeciw grypie w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym nie jest duża. Obecnie dysponujemy kilkoma badaniami obserwacyjnymi oraz jednym badaniem eksperymentalnym.

#### **Badania kliniczno-kontrolne**

Poniżej przedstawiono trzy badania kliniczno-kontrolne, których wyniki wskazują na znaczenie szczepienia przeciw grypie jako czynnika ochronnego wobec MI, CVA i nagłego zatrzymania krążenia.

Naghavi i wsp. [11] ocenili wywiad w kierunku szczepienia przeciw grypie u 109 chorych po MI, którzy w okresie sezonowej epidemii grypy pomiędzy październikiem a marcem ponownie przeżyli MI. Grupę kontrolną stanowiło 109 osób także po MI w przeszłości, rutynowo kontrolowanych w poradni kardiologicznej w tym samym okresie. Odsetek osób szczepionych w bieżącym sezonie był znacznie mniejszy w grupie z ponownym MI (47%) niż w grupie kontrolnej bez cech zaostrzenia choroby wieńcowej (71%). W analizie wieloczynnikowej szczepienie przeciw grypie było istotnym i niezależnym czynnikiem ochronnym przed ponownym MI.

Lavallée i wsp. [12] objęli badaniem 90 pacjentów  $>60$ . roku życia, którzy zostali przyjęci na oddział neurologii z rozpoznaniem ostrego niedokrwinnego CVA w okresach między grudniem 1998 r. a marcem 1999 r. oraz między styczniem a marcem 2000 r. Grupę kontrolną stanowiły osoby losowo wybrane z populacji, odpo-

wiednio dopasowane pod względem wieku, płci i regionu zamieszkania. U wszystkich osób przeprowadzono wywiad dotyczący szczepienia przeciw grypie w okresie poprzedzającym sezonową epidemię. Odsetek osób zaszczepionych przeciw grypie wynosił 46,7% w grupie CVA i 59,4% w grupie kontrolnej. Różnica ta była istotna również po wystandaryzowaniu względem możliwych czynników zakłócających, jak na przykład czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych czy dodatni wywiad w kierunku wcześniejszego CVA. Nie obserwowano zależności między szczepieniem przeciw grypie a ryzykiem niedokrwinnego CVA w grupie osób starszych,  $>75$ . roku życia. Autorzy badania jako możliwe przyczyny wymieniali: bardzo silny wpływ innych czynników ryzyka, jak wiek i nadciśnienie u osób starszych, różnice w etiologii CVA w różnych grupach wiekowych, np. częstsze występowanie u osób starszych udaru lakunarnego lub serc pochodnego, które być może nie mają żadnego związku z ochronnym działaniem szczepień przeciw grypie.

Siscovick i wsp. [13] porównali retrospektywnie częstość szczepień przeciw grypie u 342 chorych z pierwotnym zatrzymaniem krążenia (bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie) oraz u 549 wybranych losowo osób z populacji ogólnej dopasowanych pod względem cech demograficznych. Również wyniki tego badania wskazywały na korzystny efekt szczepienia przeciw grypie. Otóż w ciągu ostatniego roku od incydentu odsetek osób szczepionych przeciw grypie był istotnie mniejszy w grupie z zatrzymaniem krążenia (23%) niż w grupie kontrolnej (32%). Efekt ten był istotny także po wystandaryzowaniu wobec takich czynników zakłócających, jak m.in. wiek, płeć, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, masa ciała i wywiad rodzinny.

#### **Badanie kohortowe**

Nie wszystkim badaczom udało się wykazać korzystny wpływ szczepień przeciw grypie na ryzyko groźnych powikłań. Przykładem jest badanie kohortowe Jacksona i wsp. [14], w którym oceniono retrospektywnie częstość szczepień przeciw grypie oraz incydentów sercowo-naczyniowych w kohorcie 1378 pacjentów po MI, w wieku średnio 64 lat (mediana). Do badania kwalifikowani byli tylko ci pacjenci, którzy przeżyli co najmniej 90 dni od MI. W okresie obserwacji, który trwał średnio 2,3 roku (od 10 dni do 4,2 roku), odnotowano 127 incydentów sercowo-naczyniowych, w tym 102 MI (23 zakończone zgonem) i 15 zgonów z innych niż MI przyczyn sercowo-naczyniowych. Z całej grupy przynajmniej raz zaszczepionych w okresie obserwacji było 74% pacjentów. Zaszczepienie przeciw grypie nie wiązało się jednak z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

### Badanie z randomizacją

Omawiane wcześniej badania obserwacyjne pozwoliły na sformułowanie hipotezy o korzystnej roli szczepień przeciw grypie w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Jednak ze względu na wiele czynników zakłócających interpretację (brak homogenności porównywanych grup w stosunku do innych niż grypa czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych), przedstawione dowody były niewystarczające do sformułowania ostatecznych wniosków i zaleceń dla praktyki lekarskiej.

W 2001 r. grupa argentyńskich badaczy [15, 16] przeprowadziła rekrutację do – jak dotychczas jedynego – badania z randomizacją (FLUVACS) testującego hipotezę o ochronnej roli szczepień przeciw grypie w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Badaniem objęto 301 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w tym 200 hospitalizowanych z powodu ostrego MI oraz 101 przyjętych do planowej angioplastyki tętnic wieńcowych.

Chorzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup:

- interwencji – otrzymującej domięśniowo pojedynczą dawkę inaktywowanej szczepionki przeciw grypie,
- kontrolnej, nieotrzymującej szczepienia.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- drugorzędowy – złożony punkt końcowy – obejmował łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i MI (podwójny punkt końcowy) lub też ponowną hospitalizację (potrójny punkt końcowy).

W półrocznej obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2% pacjentów z grupy interwencji oraz 8% z grupy kontrolnej (RR=0,25; 95% CI 0,07–0,86). Jak wynika z obliczeń autorów niniejszego opracowania, aby zapobiec jednemu zgonowi w 6-miesięcznej obserwacji, trzeba było jednorazowo zaszczepić przeciw grypie 17 pacjentów.

Poszczególne punkty końcowe osobno analizowano w grupie chorych z ostrym MI oraz w grupie planowej angioplastyki, stwierdzając redukcję wszystkich punktów końcowych jedynie w grupie MI, zarówno w obserwacji 6-miesięcznej, jak i rocznej.

Warto zauważyć, że w badaniu tym nie określono skuteczności szczepienia w aspekcie częstości zachorowań na grypę, nie jest więc jasne, czy zwiększone ryzyko zgonu w grupie kontrolnej było efektem częstszych infekcji w okresie badania.

Cytowane badanie, choć obejmujące niewielką liczbę chorych i przeprowadzone metodą pojedynczo-, a nie podwójnie ślepej próby, było badaniem z randomizacją, co stało się podstawą do umieszczenia zalecenia szczepienia przeciw grypie u wszystkich pacjentów

z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) dotyczących profilaktyki wtórnej – klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B [17].

Umieszczenie zalecenia w klasie I wynika z bardzo dużych korzyści, jakie przynoszą szczepienia przeciw grypie w omawianej populacji. Jak wspomniano, liczba osób, które trzeba było zaszczepić pojedynczą dawką szczepionki, aby zapobiec jednemu zgonowi – tzw. NNT (ang. *number needed to treat*), wynosiła 17. Podobny wynik otrzymano w badaniu HPS [18] w grupie pacjentów po MI leczonych simwastatiną w dawce 40 mg w ciągu średnio 5-letniej obserwacji.

Poziom wiarygodności B wynika z przeprowadzenia dotychczas tylko jednego badania z randomizacją i wskazuje na potrzebę przeprowadzenia kolejnych.

### Zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie

W wytycznych ACC/AHA czytamy [17]: „**Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi powinni być szczepieni przeciw grypie**”.

Szczepienie powinno być wykonywane corocznie. Optymalnym czasem szczepienia jest zwykle okres między wrześniem a listopadem, a więc jeszcze przed rozpoczęciem epidemii grypy [17].

Dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciw wirusowi grypy:

- inaktywowana – podawana domięśniowo,
- zawierająca żywe, atenuowane wirusy – podawana donosowo.

Należy zaznaczyć, że osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi powinny otrzymywać tylko szczepionkę inaktywowaną [10], ponieważ zastosowanie szczepionki z żywymi, atenuowanymi wirusami może być przyczyną infekcji w tej grupie chorych wysokiego ryzyka.

W Polsce odsetek osób zaszczepionych przeciw grypie w porównaniu z innymi krajami [19] jest mały. Na przykład w 2003 r. liczba dawek szczepionki poddanych dystrybucji na 1000 osób populacji wyniosła w Polsce 79, a w Niemczech 210.

Szczepionka inaktywowana nie powinna być podawana osobom uczulonym na białko jaja kurzego lub na inne składniki szczepionki bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem alergologiem. U pacjentów z gorączką szczepienie należy przełożyć aż do czasu wyzdrowienia [8].

### Możliwe mechanizmy sercowo-naczyniowych powikłań zakażenia wirusem grypy

W literaturze wymieniane są bardzo liczne teorie tłumaczące związek zachorowań na grypę ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Opierają się one na obserwacjach klinicznych lub eksperymentach prowadzonych zwykle na zakażonych grypą zwierzętach.

Tachykardia, stres, niedotlenienie, odwodnienie i idące za nim niedociśnienie i wzrost hematokrytu są objawami typowymi w przebiegu infekcji, w tym także grypowych, i prawdopodobnie częściowo mogą odpowiadać za zwiększone ryzyko epizodów niedokrwienych [20].

Badania eksperymentalne wskazują jednak na szczególną, dodatkową rolę samego patogenu, jakim jest wirus grypy. Przykładem może być publikacja Bouwmana i wsp., w której wykazano, że infekcja monocytych wirusem grypy znacznie nasila syntezę prozapalnych cytokin, takich jak IL-6 i IL-8, oraz hamuje produkcję działającej przeciwzapalnie IL-10, a efekt ten jest 3–5-krotnie większy niż przy zakażeniu wirusem cytomegalii lub *Chlamydia pneumoniae* [21].

Jedna z teorii zakłada, że antygeny wirusa grypy są podobne do antygenów występujących na powierzchni blaszki miażdżycowej. Taka antygenowa mimikra może powodować reakcję krzyżową pomiędzy krążącymi immunoglobulinami a blaszką miażdżycową i przyczyniać się do jej destabilizacji. Istnieje teoria, że omawiany na początku artykułu wzrost umieralności z powodu choroby wieńcowej w dziesięcioleciach po pandemii grypy hiszpańskiej głównie w populacjach o najcięższym przebiegu choroby (młodzi, biali mężczyźni) był wynikiem krzyżowej reakcji autoimmunologicznej z elementami blaszki miażdżycowej w przebiegu reinfekcji. Tak więc predysponowana część populacji, która zdołała przetrwać okres pandemii, ginęła później z powodu MI. Możliwe jest też, że zmniejszenie umieralności z powodu MI wynika częściowo ze zmiany struktury populacji związanej ze stopniowym wymieraniem osób zakażonych kiedyś wirusem grypy hiszpańskiej [2].

### Piśmiennictwo

1. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15.
2. Azambuja MI. Spanish flu and early 20th-century expansion of a coronary heart disease-prone subpopulation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 14-21.
3. Bondarenko SS, Tumanov FA. The effect of influenza and para-influenza on the course of ischemic heart disease. *Ter Arkh* 1992; 64: 81-3.
4. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM, et al. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 481-2.
5. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
6. Madjid M, Miller CH, Zarubaev V, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J* 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm035
7. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>
8. Centers for disease control and prevention (CDC). Advisory committee on immunization practices. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recom Rep* 2006; 55: 1-41.
9. <http://www.pzh.gov.pl/epimeld/grypa/>
10. Davis MM, Taubert K, Benin A, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1459-553.
11. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
12. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513-8.
13. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674-7.
14. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, et al. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 634-40.
15. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, et al. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105: 2143-8.
16. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
17. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. The Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group. The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997-2003. *Vaccine* 2005; 23: 5133-43.
20. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, et al. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108: 2730-6.
21. Bouwman JJ, Visseren FL, Bosch MC, et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 759-66.